

PCT/JP 03/11806

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

17.09.03

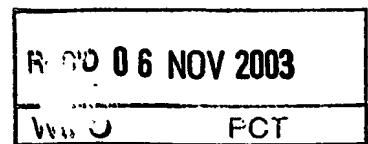
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

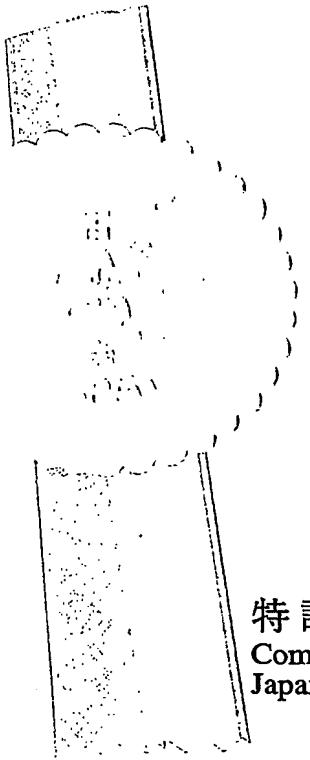
出願年月日
Date of Application: 2002年 9月19日

出願番号
Application Number: 特願 2002-273901

[ST. 10/C]: [JP 2002-273901]



出願人
Applicant(s): 住化ファインケム株式会社

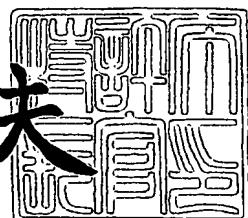


**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月23日

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

【書類名】 特許願

【整理番号】 SFA-14-001

【提出日】 平成14年 9月19日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D405/12

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ
ム株式会社 総合研究所内

【氏名】 山▲崎▼ 茂弥

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ
ム株式会社 総合研究所内

【氏名】 吉川 太一

【特許出願人】

【識別番号】 592120519

【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社

【代表者名】 後藤 宗久

【電話番号】 06-6473-8051

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 097985

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】結晶析出方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶を含水の有機系極性溶媒中で結晶析出させるにあたり、有機系極性溶媒であって水を含まない、または水60%以下を含む溶媒からなるパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加えて、水70%以上を含む有機系極性溶媒にすることを特徴とするパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶の析出方法。

【請求項2】パロキセチン・塩酸塩が固体状態または油状のパロキセチン・塩酸塩である請求項1に記載のパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶の析出方法。

【請求項3】パロキセチン・塩酸塩が結晶である請求項1に記載のパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶の析出方法。

【請求項4】パロキセチン・塩酸塩がパロキセチン・塩酸塩・無水和物結晶である請求項1に記載のパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶の析出方法。

【請求項5】パロキセチン・塩酸塩が2-プロパノールから晶出させて得たパロ

キセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物結晶である請求項1に記載のパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶の析出方法。

【請求項6】パロキセチン・塩酸塩がパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶である請求項1に記載のパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶の析出方法。

【請求項7】40～60℃に加温したパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加える請求項1～6のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶の析出方法。

【請求項8】水55～15%（重量）を含む有機系極性溶媒からなるパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加える請求項1～7のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶の析出方法。

【請求項9】水50～20%（重量）を含む有機系極性溶媒からなるパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加える請求項1～7のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶の析出方法。

【請求項10】40～60℃でパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加える請求項1～9のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶の析出方法。

【請求項11】パロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水をえた後、0～

10°Cに冷却する請求項1～10のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

【請求項12】有機系極性溶媒が低級アルコールまたはケトンである請求項1～11のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

【請求項13】低級アルコールが2-プロパノールである請求項1～12のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

【請求項14】パロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に塩化水素を存在させる請求項1～13のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

【請求項15】水または水を含む有機系極性溶媒を溶媒とするパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液からパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を析出させるにあたり、塩化水素を存在させることを特徴とするパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法（ただし、パロキセチン・酢酸塩の水溶液に濃塩酸を加える場合は除く）。

【請求項16】パロキセチン・塩酸塩が固体状態または油状のパロキセチン・塩酸塩である請求項15に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

【請求項17】パロキセチン・塩酸塩がパロキセチン・塩酸塩の結晶である請求項15に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

【請求項18】パロキセチン・塩酸塩がパロキセチン・塩酸塩・無水和物結晶である請求項15に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

【請求項19】パロキセチン・塩酸塩が2-プロパノールから晶出させて得たパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物結晶である請求項15に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

【請求項20】パロキセチン・塩酸塩がパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶である請求項15に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

【請求項21】ピンクに着色しないことを特徴とする水または水を含む有機系極性溶媒により湿潤されたパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶。

【請求項22】結晶1gを蒸留水10gに懸濁させたときの上澄み部分のpHが3～6であることを特徴とするパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶。

【請求項23】ピンクに着色したパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を、結晶を析出させる溶媒に溶解し結晶析出させる精製方法において、パロキセチン・塩酸塩・1／2水和物に対して等モル以上の塩化水素の存在下に精製すること

を特徴とするピンク着色のないパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の製法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

パロキセチン・塩酸塩・1／2水和物 [(-) - (3S, 4R) - 4 - (4 - f luorophenyl) - 3 - [(3, 4-methylene dioxy) phenoxy methyl] piperidine monohydrochloride hemihydrate] ピペリジン結晶は抗うつ剤として世界的に供せられている。本発明はかかるパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を効率的に析出させる方法および新規パロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】

低級アルコール等の有機系極性溶媒であって水を含むまたは、水を含まない溶媒を用いてパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を析出させる公知方法としては、水10%を含む2-プロパノールを溶媒とする結晶析出方法がインターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティクス (International Journal of Pharmaceutics), 42 (1988), 135-143、特に136頁左欄第1段落に記載され、またパロキセチン・塩酸塩をIMS (工業用メチルアルコール) や水を再結晶溶媒として再結晶

する方法が特公平6-47587号公報、EP-B-223403号明細書の実施例3、英国特許出願8526407号明細書（特公平6-47587号出願の優先権書類）の実施例4等に記載される。

【0003】

しかし、これらの方法では効率的に十分な収量でパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を析出させることができない。

【0004】

また、公知の水溶媒ないし水を含む有機系極性溶媒での結晶析出方法では、結晶を濾過等単離した直後の結晶析出溶媒で湿潤した結晶がピンクに着色する傾向にあり、また乾燥結晶もピンクに着色する傾向がある。特に結晶析出させる過程で50℃以上に加熱するとその傾向が著しいという問題点がある。因みに、我国で市販品パロキセチン製剤「パキシル(TM)錠」の添付文書にはパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物は白色の結晶性の粉末である旨記載されるが、結晶析出方法については記載されない。

【0005】

【従来の技術】

従来の低級アルコール等の有機系極性溶媒であって水を含むまたは、水を含まない溶媒を用いてパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を析出させる方法は、水10%を含む2-プロパノールを溶媒とする結晶析出方法である（例えば、非特許文献1参照。）。また、IMS（工業用メチルアルコール）を再結晶溶媒としてパロキセチン・塩酸塩を再結晶している方法もある（例えば、特許文献1および2の実施例3（a）、特許文献3の実施例4（a）を参照。）。また有機

系極性溶媒を使用せず水だけを結晶溶媒とする例もある（例えば、特許文献1および2の実施例2および3（b）、特許文献3の実施例3および4（b）を参照。）。

【0006】

【非特許文献1】

インターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティクス (International Journal of Pharmaceutics), 42 (1988), 135-143 (136頁、左欄第1段落)

【特許文献1】

特公平6—47587号公報

【特許文献2】

E P 2 2 3 4 0 3 B 1号公報

【特許文献3】

英国特許出願 8526407号明細書

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは非極性有機溶媒を用いてパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を析出させる方法において、上記の問題のない結晶析出方法を種々検討し、水を含まない、または水60%以下を含む有機系極性溶媒を溶媒とするパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加え水70%以上の含水の有機系極性溶媒にすれば、十分なる収量でパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶が析出することを見出し本発明を完成した。特にメチルアルコール等の例を除けば、水を含まないものより、水60～10%を含む有機系極性溶媒においてパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物の溶解度が高く、そのときの溶液または懸濁液に水を添加して水70%以上にすれば効率的に結晶が析出することを見出して本発明を完成了。

【0008】

また水溶媒または水を含む有機系極性溶媒中の結晶析出方法で取得した結晶のピンク着色傾向の問題は、塩化水素を存在させて結晶析出させれば解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち、本発明の一つは；

(1) パロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を、水を含む有機系極性溶媒中で析出させるにあたり、有機系極性溶媒であって水を含まない、または水60%以下を含む溶媒からなるパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加えて、水70%以上を含む有機系極性溶媒にすることを特徴とするパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法、

(2) パロキセチン・塩酸塩が固体状態または油状のパロキセチン・塩酸塩であ

る（1）に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

（3）パロキセチン・塩酸塩がパロキセチン・塩酸塩の結晶である（1）に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

（4）パロキセチン・塩酸塩がパロキセチン・塩酸塩・無水和物結晶である（1）に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

（5）パロキセチン・塩酸塩が2-プロパノールから晶出させて得たパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール結晶である（1）に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

（6）パロキセチン・塩酸塩がパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶である（1）に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

（7）40～60℃に加温したパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加える（1）～（6）のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法、

（8）水55～15%（重量）を含む有機系極性溶媒からなるパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加える（1）～（7）のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法、

(9) 水50～20%（重量）を含む有機系極性溶媒からなるパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加える（1）～（7）のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法、

(10) 40～60℃でパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加える（1）～（9）のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法、

(11) パロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加えた後、0～10℃に冷却する（1）～（10）のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法、

(12) 有機系極性溶媒が低級アルコールまたはケトンである（1）～（11）のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法、

(13) 低級アルコールが2-プロパノールである（1）～（12）のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法

(14) パロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に塩化水素を存在させる（1）～（13）のいずれかに記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法である。

【0010】

また他の本発明は；

(15) 水または水を含む有機系極性溶媒を溶媒とすパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液からパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を析出させるにあたり、塩化水素を存在させることを特徴とするパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法（ただし、パロキセチン・酢酸塩の水溶液に濃塩酸を加える場合は除く。）、

(16) パロキセチン・塩酸塩が固体状態または油状のパロキセチン・塩酸塩である(15)に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

(17) パロキセチン・塩酸塩がパロキセチン・塩酸塩の結晶である(15)に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

(18) パロキセチン・塩酸塩がパロキセチン・塩酸塩・無水和物結晶である(15)に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

(19) パロキセチン・塩酸塩が2-プロパノールから晶出させて得たパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール結晶である(18)に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

(20) パロキセチン・塩酸塩がパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶であ

る（15）に記載のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の析出方法。

（21）ピンクに着色しないことを特徴とする水または水を含む有機系極性溶媒により湿潤されたパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶、

（22）結晶1gを蒸留水10gに懸濁させたときの上澄み部分のpHが3～4であることを特徴とするパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶、

（23）ピンクに着色したパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を、結晶を析出させる溶媒に溶解し結晶析出させる精製方法において、パロキセチン・塩酸塩・1／2水和物に対して等モル以上の塩化水素の存在下に精製することを特徴とするピンク着色のないパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶の製法である。

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明の結晶析出方法の一つは前記（1）～（9）に記載される方法である（本発明1）。以下、この方法の実施の形態を説明する。

【0012】

この方法では先ず有機系極性溶媒であって水を含まない、または水60%（重量）以下を含む溶媒からなるパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液を調整す

る。

【0013】

ここでパロキセチン・塩酸塩とは結晶状態、無結晶状態の固体状態でもよく、また固体状態になっていない油状などの状態でもよい。またパロキセチン・塩酸塩の溶液、または懸濁液でも良い。結晶状態のものが特に好ましい。このものを使用して本発明方法を実施すると、より純度の高いパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶が得られるからである。

【0014】

結晶としてはパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶でも無水和物結晶でもよい。1／2水和物結晶の場合は本発明の結晶析出法は主として結晶精製のために実施される。無水和物としては、インターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシーティクス (International Journal of Pharmaceutics), 42 (1988), 135-143に記載されるForm2、WO96/24595公開明細書、特公平6—47587号公報、EP223403B1号明細書、EP0812827A1号明細書等に記載の各種の無溶媒和物結晶、溶媒和物結晶でもよい。実用的には、2-プロパノールから晶出された2-プロパノールを含有するパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物結晶（2-プロパノール含有量が14%、3%程度が例示される）が好ましい。これらの結晶は析出後の結晶懸濁液からこれらの結晶を濾別等分離して得た湿潤状態の結晶、すなわち未だ結晶析出溶媒を乾燥除去し切っていない結晶でもよい。たとえば、実施例9、1) のように2-プロパノールから晶出された2-プロパノールを含有するパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物結晶であって結晶晶出溶媒2-プロパノールで湿潤されたものである。

【0015】

パロキセチン・塩酸塩の溶液、または懸濁液としてはこれらに限定されることはないが、次が例示される。一つは、パロキセチン・塩酸塩の前駆体、例えばN-tert-ブチルオキシカルボニル-パロキセチンから、塩化水素を使ってN-tert-ブチルオキシカルボニル基を脱離させて得たパロキセチン・塩酸塩の溶液・懸濁液である。そのときは、その反応で得たパロキセチン・塩酸塩を含む後処理段階の反応液であって、その溶媒が2-プロパノール等前記有機系極性溶媒に該当するものであれば、その反応液を、パロキセチン・塩酸塩を単離することなく、そのまま本発明の結晶析出方法を実施する場合である。他の例としては、パロキセチン・塩酸塩を酢酸塩等の塩酸以外の酸からなるパロキセチン・酸塩を塩化水素で塩交換して得た場合である。その際の塩交換反応の溶媒が、例えば実施例2のように本発明方法に用いる有機系極性溶媒に該当するときは、当該塩交換反応で得たパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液を、パロキセチン・塩酸塩を単離することなく、そのまま本発明結晶析出方法を実施する場合もある。

【0016】

前記のように前駆体、酸塩等をパロキセチン・塩酸塩に変換してパロキセチン・塩酸塩の溶液・懸濁液を得る場合、その際の溶媒が本発明に使用する有機系極性溶媒に該当しないときは、パロキセチン・塩酸塩を単離することなく、その溶媒を本発明で使用される溶媒に置き換えて本発明方法に供される。

【0017】

有機系極性溶媒とは水と混和する極性有機溶媒であって、代表例としてはメチルアルコール、エチルアルコール、2-プロパノールなどの炭素数1～5の低級アルコール、アセトンなどの炭素数2～5の対称、非対称の低級ジアルキルケト

ンがあげられる。パロキセチン・塩酸塩の溶解性や、溶媒を医薬品に含まれる残留溶媒としてみたときの安全性等から見て2-プロパノール、エチルアルコール、アセトンが特に好ましい。実用性から見て特に2-プロパノールが好ましい。本発明の有機系極性溶媒は上述の2種類以上の混合溶媒であっても良い。

【0018】

有機系極性溶媒は水を含んでいても良く、その時の水の割合は、パロキセチン・塩酸塩の溶解度の関係から60%（重量）以下である。溶媒によって好ましい範囲が異なるが、メチルアルコールのような例外を除いては好ましい水の割合は60～10%、更に好ましくは55～15%、更に好ましくは約50～20%である。溶解度が高くなるからである。懸濁液といえども、懸濁液中のパロキセチン・塩酸塩を本発明方法により十分なるパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶を析出させるには、パロキセチン・塩酸塩がある程度の溶解度を高めることが好ましいからである。

【0019】

上記のような水を含まない、または水を含む有機系極性溶媒を溶媒として用いパロキセチン・塩酸塩の溶液、懸濁液を調整するが、その調整法は結果的に当該溶液、懸濁液を与える限り如何なる方法でも良いが、パロキセチン・塩酸塩が単離物の場合は通常は、パロキセチン・塩酸塩と溶媒とを混合することにより行われる。

【0020】

またそれ以外の場合としては、前記のように前駆体・酸塩等をパロキセチン・塩酸塩に変換して得たパロキセチン・塩酸塩の溶液・懸濁液である。この際は、必要に応じ水を添加し水の含有率を調整することもある。

【0021】

本発明においては、パロキセチン・塩酸塩を含む限り溶液、懸濁液いずれでも良いが、精製結晶の取得の観点から溶液の方が好ましい。

【0022】

パロキセチン・塩酸塩の溶液・懸濁液を調整するにあたってはパロキセチン・塩酸塩の溶解度を上げるために通常加温、加熱し、できるだけ溶解するのがよい。より純度の高い結晶が得られる可能性が高くなるからである。しかし温度を上げ過ぎると分解が生じるおそれがあるので、通常40～60℃に加温して調整する。単にパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を得るだけなら、それ以上でもそれ以下でもよく室温でもよい。

【0023】

水を含む、または含まない有機系極性溶媒のパロキセチン・塩酸塩に対する割合は溶液、懸濁液を調整できる限り特に限定はないが、通常、パロキセチン・塩酸塩1に対して10～1、好ましくは5～2である。操作性の良い溶液・懸濁液を与えるからである。溶液を調整した場合はこの溶液を活性炭等処理して精製することもある。

【0024】

本発明では以上のようにして調整したパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加えて、含水の有機系極性溶媒における水の割合を水の70%以上、好ましくは75～95%、更に好ましくは80～90%にして結晶を析出させる。

【0025】

水を加える方法はパロキセチン・塩酸塩の溶液・懸濁液に添加した水が十分行き渡る方法であって、一時に大量に結晶が析出しないような方法であれば、特に限定されない。一時に大量に結晶が析出すると結晶が細かくなり過ぎたり、結晶の分離取だしに困難を生じたり、析出結晶に不純物が混入する傾向にあるからである。通常、攪拌しながら溶液、懸濁液に水を滴下する。

【0026】

添加速度、添加温度等は水の添加と同時に大量に結晶が析出しないように調整して行う。水の添加温度は好ましくは溶解、懸濁液を調整した温度ないしそれより若干低めの温度であり、通常は40～60℃である。水60%以下を含む、または含まない2-プロパノールのパロキセチン・塩酸塩溶液に水を添加して水80～90%にするときは、40～60℃の加温下では通常、水を添加し切った段階でも結晶の析出は殆ど認められない。

【0027】

水添加後、この溶液または懸濁液を冷却して結晶を析出させる。結晶析出の具体的方法は通常の結晶析出において広く用いられる慣用手段を適用する。すなわち冷却の速度は大量に結晶が析出しないように調整して行う。好ましくは結晶が析出し始めたらその温度にある程度の時間保持し結晶成長を図り、細か過ぎる結晶の析出を抑制する。その時間は生産規模によるが数10分から1時間、大規模生産では更に長くなることもある。結晶析出には種晶を加えて、結晶析出を促進させることもある。

【0028】

その後、更に冷却し10℃以下、好ましくは0～5℃にする。結晶析出を十分にするためである。通常、慣用手段の通り、この温度にある程度の時間保持して結晶析出を完結させる。その時間は生産規模によるが数10分から1時間、大規模生産では更に長くなることもある。

【0029】

前記した水添加後に冷却する工程、保温する工程は、通常、溶液全体の温度を均一にする観点、容器の中で偏りのない結晶析出を図る観点から攪拌する。

【0030】

その後は通常、本発明方法により結晶析出したパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶は濾別するなど慣用の方法で分離し、洗浄され、乾燥される。本発明では後に詳述するように前記の(1)～(8)の結晶析出法においてパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に塩化水素を存在させるのが好ましい。取得結晶のピンク着色傾向が防止されるからである。

【0031】

本発明のもう一つの結晶析出方法(発明2)は、水または水を含む有機系極性溶媒を溶媒とするパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液からパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶を析出させるにあたり、塩化水素を存在させることを特徴とするパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶の析出方法である。(ただし、パロキセチン・酢酸塩の水溶液に濃塩酸を加える場合は除く。)

【0032】

水または水を含む有機系極性溶媒を溶媒とするパロキセチン・塩酸塩の溶液ま

たは懸濁液からパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶を析出させる方法における取得結晶のピンク着色傾向の問題が、この方法において解決される。たとえば、前記の（1）～（8）の結晶析出法においてパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に塩化水素を存在させるとピンク色を呈しない結晶が得られる。

【0033】

また、発明2においては、当量ないしそれ以上の塩化水素を存在させれば、ピンクを呈した結晶から脱色精製された結晶が得られる。ピンクを呈する結晶は例えばパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶を100℃等の高温で水処理することにより得られる。

【0034】

発明2における水または水を含む有機系極性溶媒を溶媒とするパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液は、当該溶液、懸濁液であればどのようなものでも良いが、例えばインターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティクス（International Pharmaceutics），42（1988），135-143、特に136頁左欄第1段落に記載される水10%を含む2-プロパノールを結晶析出溶媒とするもの、また特公平6-47587号公報、E P - B - 2 2 3 4 0 3号明細書の実施例2等におけるIMS（工業用メチルアルコール）や水を再結晶溶媒とするものがあげられる。また発明1におけるパロキセチン・塩酸塩の溶液、懸濁液もあげられる。なおパロキセチン・酢酸塩の水溶液に濃塩酸を加えてパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶を析出させることは、特公平6-47587号公報、E P - B - 2 2 3 4 0 3号明細書の実施例2に記載されるが、この記載にはピンク着色防止のことは何ら触れない。ましてやパロキセチン・塩酸塩を固体状態として、油状として単離したものを水または水を含む有機系極性溶媒に溶解等し塩化水素を存在させるということは全く記載しない。

【0035】

パロキセチン・塩酸塩や有機性極性溶媒については発明1で述べられたものがあげられる。水を含む有機性極性溶媒における水の割合はパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を析出させる限り如何なる割合であってもよいが、ピンク着色傾向の問題が生じる量という観点から水5%（重量）以上である。パロキセチン・塩酸塩は発明1で述べられたものがあげられる。

【0036】

パロキセチン・塩酸塩の溶液、懸濁液の調整は、水の割合が60%以下に限定されない点を除き、発明1で述べたものがあげられる。

【0037】

発明2における、塩化水素の供給源としては塩化水素水溶液である塩酸、塩化水素を本発明の有機系極性有機溶媒に溶解した溶液、塩化水素ガスその物が例示される。

【0038】

供給法としては、発明2の結晶析出段階において塩化水素を存在させる方法であって、発明2の結晶析出に妨げにならないものであれば、どのような方法でもよいが、通常、塩化水素溶液ないしガスをパロキセチン・塩酸塩の溶液・懸濁液または溶液・懸濁液調整前の水または水を含む有機系極性溶媒に供給する。

【0039】

塩化水素の使用量は、パロキセチン・塩酸塩に対して0.05モル以上、好ましくは0.1モル以上あれば良いが、ピンク色を呈したパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶を精製して脱色結晶とするときは、1モル以上を必要とする。ピンク着色を抑える観点からは2倍モルまで十分である。それ以上、塩酸を加えても良いが、あまりに多くすると、例えば10倍モル使用するとパロキセチン・塩酸塩の溶解が不十分となる。それでも、ピンク着色の抑えられたパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶を得るには差し支えない。

【0040】

以上のような塩化水素の存在するパロキセチン・塩酸塩の溶液・懸濁液からパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物の結晶を析出させる方法はパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物が析出する限りいかなる方法であってもよい。加温溶液、懸濁液の場合は、そのまま冷却したりする慣用の方法、発明1のように水を加えて冷却したりする方法がある。加温しないときは水を添加する方法もある。通常、結晶析出してから更に冷却して10℃以下、実用的には0~5℃にして、結晶析出を完結させる。以後、析出結晶を濾過、洗浄等して単離する。この単離直後の結晶析出溶媒で湿潤した結晶は、発明2によればピンクに着色しておらず、白色である。塩化水素の存在しない結晶析出法では、このような湿潤結晶はピンク呈色の傾向がある。

【0041】

そして更に乾燥してピンクに着色していない白色のパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶を得る。

【0042】

このように発明2で得たパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶は、その結

晶1gを蒸留水10gに懸濁して得た上澄み液のpHを調べたところ、pH3～6、通常は5.5以下であり、よくあるのは4.5～5.5であり、塩化水素に不存在のものと得た結晶の上澄み液に比し低い値を示す。

【0043】

【実施例】

次に本発明を実施例に基づいて更に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【0044】

実施例1

窒素気流下で2-プロパノール30.0g、水30.0gの混合溶液にパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物（2-プロパノール約3%を含む）の10.0g（27.34ミリモル）を加え、室温にて溶解させた。更に水50mLを加え、5℃まで冷却する過程で、20℃で結晶が析出した。氷冷下4～5℃で1時間攪拌した後、同温で濾過し、2-プロパノール2.0gと水8.0gからなる溶液で洗浄して得られたピンクに着色した結晶を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶（白色）8.35g（収率81.5%）を得た。水分は2.51%であった（理論水分量2.40%）。標品とXRDが一致した。

【0045】

実施例2

窒素気流下で2-プロパノール30.0g、水28.0gの混合溶液にパロキ

セチン・酢酸塩10.64g（27.34ミリモル）を加え、室温にて溶解させた。次に35%塩酸水3.13g（塩化水素換算30.05ミリモル）、水50mLを順次加え、5℃まで冷却する過程で、20℃で結晶が析出した。氷冷下4～5℃で1時間攪拌した後、同温で濾過し、2-プロパノール2.0gからなる溶液で洗浄して得られた湿晶（白色）をバス温40℃以下で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶（白色）9.40g（収率91.8%）を得た。標品とXRDが一致した。

【0046】

水分は2.48%であった（理論水分量2.40%）。このものが目的のものであることはXRDで確認した。

【0047】

実施例3

窒素気流下で2-プロパノール15.00g、35%塩酸水0.14g（塩化水素換算1.37ミリモル）の混合溶液にパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物（2-プロパノール約3%を含む）5.00g（13.67ミリモル）を加え、50℃まで昇温した。次に同温で水25mLを加え、5℃まで冷却する過程で、14℃で結晶が析出した。14～24℃で1時間攪拌し、氷冷下2～5℃、1時間保持した後、同温で濾過し、水5mLで洗浄して得られた湿晶（白色）を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶（白色）4.25g（収率88.3%）を得た。標品とXRDが一致した。また、水分は2.50%であった（理論水分量2.40%）。

【0048】

実施例 4

窒素気流下で 2-プロパノール 15.00 g、水 5.74 g、35% 塩酸水 14.24 g (136.70 ミリモル) の混合溶液にパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物 (2-プロパノール約 3% を含む) 5.00 g (13.67 ミリモル) を加え、58℃まで昇温したが溶解しなかった。次に同温で水 25 mL を加え、5℃まで冷却した。氷冷下 3~5℃、1 時間保持した後、同温で滤过し、水 5 mL で洗净して得られた湿晶 (白色) を 60℃で減压乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2 水和物結晶 (白色) 4.62 g (收率 90.2%) を得た。標品と XRD が一致した。また、水分は 2.48% であった (理论水分量 2.40%)。

【0049】

実施例 5

窒素気流下で 2-プロパノール 15.00 g、水 14.07 g、35% 塩酸水 1.42 g (塩化水素換算 13.67 ミリモル) の混合溶液にパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物 (2-プロパノール約 3% を含む) 5.00 g (13.67 ミリモル) を加え、40℃まで昇温し溶解した。次に同温で水 25 mL を加え、5℃まで冷却した。氷冷下 2~5℃、1 時間保持した後、同温で滤过し、水 5 mL で洗净して得られた湿晶 (白色) を 60℃で減压乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2 水和物結晶 (白色) 4.67 g (收率 91.2%) を得た。標品と XRD が一致した。また、水分は 2.50% であった (理论水分量 2.40%)。

【0050】

実施例 6

窒素気流下で2-プロパノール10.00g、水9.07g、35%塩酸水1.42g（塩化水素換算13.67ミリモル）の混合溶液にパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物（2-プロパノール約3%を含む）5.00g（13.67ミリモル）を加え、50℃まで昇温した。次に同温で水30mLを加え、5℃まで冷却する過程で、38℃で結晶が析出した。38～40℃で30分間攪拌し、氷冷下3～5℃、1時間保持した後、同温で濾過し、水5mLで洗浄して得られた湿晶（白色）を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶（白色）4.80g（收率93.8%）を得た。標品とXRDが一致した。また、水分は2.50%であった（理論水分量2.40%）。

【0051】

実施例7

窒素気流下で2-プロパノール10.00g、水9.91g、35%塩酸水0.14g（塩化水素換算1.367ミリモル）の混合溶液にパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物（2-プロパノール約3%を含む）5.00g（13.67ミリモル）を加え、50℃まで昇温した。次に同温で水30mLを加え、5℃まで冷却する過程で、33℃で結晶が析出した。32～33℃で30分間攪拌し、氷冷下2～5℃、30分保持した後、同温で濾過し、水5mLで洗浄して得られた湿晶（白色）を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶（白色）4.82g（收率94.1%）を得た。標品とXRDが一致した。また、水分は2.57%であった（理論水分量2.40%）。

【0052】

実施例8

窒素気流下、粗（-）－（3S, 4R）－1-tert-ブトキシカルボニル－4－（4-フルオロフェニル）－3－[3, 4-メチレンジオキシフェニル]オキシメチル]ピペリジン7.04g（16.39ミリモル）を含むトルエン溶液38.11gに35%塩酸水4.27g（塩化水素換算41.01ミリモル）を加え、68～70℃にて脱tert-ブトキシカルボニル化反応を2時間行い、反応の終了をHPLCで確認した。次に水40mLを加え、70℃で分液（三層）して、上層（トルエン層）を除く、中間層（水層）と下層（オイル層）を得た。この中間層。下層の二層に2-プロパノール10.0gを加え、一層とした。更に活性炭0.33gを添加し、62～67℃で15分間攪拌した後、活性炭を濾過した。5℃まで冷却する過程で、28℃で結晶が析出した。38～40℃で30分間攪拌し、氷冷下2～5℃、30分間保持した後、同温で濾過し、2-プロパノール1.0g、水4.0gからなる溶液で洗浄して得られた湿晶を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶5.10g（収率85.0%）を得た。標品とXRDが一致した。。また、水分は2.70%であった（理論水分量2.40%）。

【0053】

実施例9

窒素気流下、粗（-）－（3S, 4R）－1-tert-ブトキシカルボニル－4－（4-フルオロフェニル）－3－[3, 4-メチレンジオキシフェニル]オキシメチル]ピペリジン42.95g（100ミリモル）を含む2-プロパノール溶液311.91gを65℃まで昇温し、20.6%塩化水素・2-プロパノール溶液26.55g（塩化水素換算150ミリモル）を滴下し、68～73℃にて脱tert-ブトキシカルボニル化反応を2時間行い、反応の終了をHPLCで確認した。次にイソブテンを含む2-プロパノールを常圧で93mL留去

した。この間、93.5 mLの2-プロパノールを滴下し、液量を維持した。更に活性炭2.41 gを添加し、80～82℃で15分間攪拌した後、活性炭を濾過し、2-プロパノール43 mLで洗浄した。15分間還流した後、5℃まで冷却する過程で、55℃で結晶が析出した。氷冷下5℃、1時間保持した後、同温で濾過し、2-プロパノール94.5 mLで洗浄してパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物（2-プロパノールで飽和されている。2-プロパノール含有量約14%）の湿晶59.80 g（乾燥品換算収率86.5%）を得た。これを分割して次の1)～3)の実験を行った。

【0054】

1) 窒素気流下で2-プロパノール8.04 g、水g、35%塩酸水0.22 g（塩化水素換算2.09ミリモル）の混合溶液にパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物の湿晶14.94 g（乾燥品分20.96ミリモル相当）を加え、50℃まで昇温した。次に同温で水45.96 gを加え、5℃まで冷却する過程で、31℃で結晶が析出した。31～34℃で30分間攪拌し、氷冷下2～5℃、30分間保持した後、同温で濾過し、水7.7 mLで洗浄して得られた湿晶（白色）を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶（白色）7.42 g（収率94.5%）を得た。標品とXRDが一致した。また、水分は2.57%であった（理論水分量2.40%）。この結晶1 gを蒸留水10 gに懸濁した上澄み液のpHは5.21であった。

【0055】

2) パロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物の湿晶16.10 gを25℃で減圧乾燥して、2-プロパノール14.4%を含むパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物9.55 gを得た。

【0056】

次に窒素気流下で2-プロパノール11.23g、水12.15g、35%塩酸水0.17g（塩化水素換算1.68ミリモル）の混合溶液にこのパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物7.16g（16.76ミリモル）を加え、50℃まで昇温した。次に同温で水49.05gを加え、5℃まで冷却する過程で、33℃で結晶が析出した。33～38℃で30分間攪拌し、氷冷下2～5℃、30分間保持した後、同温で濾過し、水8.2mLで洗浄して得られた湿晶（白色）を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶（白色）6.00g（收率95.5%）を得た。標品とXRDが一致した。また、水分は2.60%であった（理論水分量2.40%）。この結晶1gを蒸留水10gに懸濁した上澄み液のpHは5.51であった。

【0057】

3) 前記パロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物の湿晶13.05gを80℃で減圧乾燥して、2-プロパノール3.0%を含むパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物6.90gを得た。

【0058】

次に窒素気流下で2-プロパノール9.55g、水9.61g、35%塩酸水0.14g（塩化水素換算1.33ミリモル）の混合溶液にこのパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物5.00g（13.26ミリモル）を加え、50℃まで昇温した。次に同温で水29.10gを加え、5℃まで冷却する過程で、30℃で結晶が析出した。30～35℃で30分間攪拌し、氷冷下1～5℃、30分間保持した後、同温で濾過し、水4.9mLで洗浄して得られた湿晶を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶（白色）4.71g（收率94.8%）を得た。標品とXRDが一致した。また、水分は2.60%であった（理論水分量2.40%）。この結晶1gを蒸留水10

gに懸濁した上澄み液のpHは4.98であった。

【0059】

実施例10

窒素気流下で2-プロパノール10.00g、水9.07g、35%塩酸水1.39g（塩化水素換算13.34ミリモル）の混合溶液に一度ピンク色に呈色したパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶5.00g（13.34ミリモル）を加え、50℃まで昇温した。次に同温で水30mLを加え、5℃まで冷却する過程で、36℃で結晶が析出した。36～39℃で30分間攪拌し、氷冷下1～5℃、1時間保持した後、同温で濾過し、水5mLで洗浄して得られた湿晶（白色）を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶（白色）4.91g（收率98.2%）を得た。標品とXRDが一致した。また、水分は2.55%（理論水分量2.40%）。

【0060】

実施例11

窒素気流下で2-プロパノール15.0g、水9.09g、35%塩酸水2.08g（塩化水素換算20.01ミリモル）の混合溶液にピンク色に呈色したパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶7.50g（20.01ミリモル）を加え、50℃まで昇温した。次に同温で水45mLを加え、5℃まで冷却する過程で、37℃で結晶が析出した。37～40℃で30分間攪拌し、氷冷下2～5℃に30分間保持した後、同温で濾過し、水7.5gで洗浄して得られた湿晶を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶（黄白色）7.33g（收率97.7%）を得た。

【0061】

なお上記実施例において35%塩酸水を加えないときは、取得したパロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶はピンク色に呈色していた。

【0062】

実施例12

窒素気流下で2-プロパノール5.0g、水4.91g、35%塩酸水0.14g（塩化水素換算1.367ミリモル）の混合溶液にパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物（2-プロパノール約3%を含む）5.0g（13.67ミリモル）を加え、52℃まで昇温した。次に48～49℃で水40mLを加え、5℃まで冷却する過程で、43℃で結晶が析出した。43～45℃で30分間攪拌し、氷冷下2～5℃、30分保持した後、同温で濾過し、水5mLで洗浄して得られた湿晶（白色）を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1/2水和物結晶（白色）4.80g（收率93.7%）を得た。

【0063】

実施例13

窒素気流下で2-プロパノール7.05g、水7.41g、35%塩酸水0.14g（塩化水素換算1.367ミリモル）の混合溶液にパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物（2-プロパノール約3%を含む）5.00g（13.67ミリモル）を加え、45℃まで昇温した。次に45～50℃で水35mLを加え、5℃まで冷却する過程で、36℃で結晶が析出した。36～38℃で30分間攪拌し、氷冷下2～5℃、30分保持した後、同温で濾過し、水5mLで洗浄して得られた湿晶（白色）を60℃で減圧乾燥し、パロキセチ

ン・塩酸塩・1／2水和物結晶（白色）4.78g（收率93.3%）を得た。

【0064】

実施例14

窒素気流下で、水37.5g、35%塩酸水0.11gの溶液中に、パロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物（2-プロパノール約3%を含む）3.75g（10.25ミリモル）を加え、75℃まで昇温した。溶解後、冷却したところ53℃で晶析し、50℃で固化した。ここに、水18.8gを加え、懸濁させた後冷却し、24℃で濾過し水3.75gで洗浄して得られた湿晶を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶（白色）3.34g（收率87.0%）を得た。標品とXRDが一致した。また、水分は2.36%であった（理論水分量2.40%）。本結晶1gを蒸留水10gに懸濁した上澄み部分のpHは5.41であった。

これに対し、特公平6—47587号公報、EP-B-223403号明細書の実施例3の（b）の塩酸不存在の水再結晶と同様の方法で得られた結晶は湿潤状態でも乾燥状態でもピンクを呈した。またこの結晶1gを蒸留水10gに懸濁した上澄み部分のpHは6.30であった。

【0065】

実施例15

窒素気流下で2-プロパノール7.5g、水7.4g、35%塩酸水0.14g（塩化水素換算1.367ミリモル）の混合溶液にパロキセチン・塩酸塩・無水和物・2-プロパノール溶媒和物（2-プロパノール約3%を含む）5.00g（13.67ミリモル）を加え、1時間加熱還流（82℃）し溶解した。次に

およそ50℃になったところで水25mLを加え、5℃まで冷却した。氷冷下2～5℃、1時間保持した後、同温で濾過し、水5mLで洗浄して得られた湿晶（白色）を60℃で減圧乾燥し、パロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶（白色）を得た。本結晶1gを蒸留水10gに懸濁した上澄み部分のpHは4.96であった。

これに対して、35%塩酸水を加えない点を除き、前記同様にしてパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を得たが、結晶は湿潤状態でも乾燥状態でもピンクを呈した。またこの結晶1gを蒸留水10gに懸濁した上澄み部分のpHは6.99であった。

【0066】

【発明の効果】

本発明1によりパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶が効率よく結晶析出溶媒中に析出する。

【0067】

また本発明2により、ピンクに着色していない白色のパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶が効率よく析出する。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】

パロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を含水の有機系極性溶媒中で結晶析出させるにあたり、効率的、収率良く、結晶析出させる。また水または水を含む有機系極性溶媒中でパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を析出させるあたり、ピンク着色のない結晶を析出させる。

【解決手段】

パロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を含水の有機系極性溶媒中で結晶析出させるにあたり、有機系極性溶媒であって水を含まない、または水60%以下を含む溶媒からなるパロキセチン・塩酸塩の溶液または懸濁液に水を加えて、水70%以上を含む有機系極性溶媒にすることにより、効率的に結晶が析出する。また水または水を含む有機系極性溶媒中でパロキセチン・塩酸塩・1／2水和物結晶を析出させるあたり、塩化水素を存在させることによりピンク着色のない結晶を析出させる。

【選択図】 なし。

特願 2002-273901

出願人履歴情報

識別番号 [592120519]

1. 変更年月日
[変更理由]

1992年 6月 4日

新規登録

住所
大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号
氏名
住化ファインケム株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.